Aus der Abteilung Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. K. Kochsiek
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

TIEREXPERIMENTELLER BEITRAG ZUR FRAGE DER NIERENINSUFFIZIENZ BEI VERSCHLUSSIKTERUS

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard - Karls - Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Jörg Krapp
aus Suttgart
1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536519_0062

Aus der Abteilung Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. K. Kochsiek
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

TIEREXPERIMENTELLER BEITRAG ZUR FRAGE DER NIERENINSUFFIZIENZ BEI VERSCHLUSSIKTERUS

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard - Karls - Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Jörg Krapp
aus Suttgart
1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr. H.-E. Hoffmeister
1.Berichterstatter:	Privatdozent Dr. H.-Chr. Burck
	(Professor Dr. K. Kochsiek)
2.Berichterstatter:	Universitätsdozentin Dr. H.Fischbach

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I	EINLEITUNG	1
II	METHODIK	4
	1. Versuchstiere und Operationstechnik	4
	2. Warburg Versuch	7
	3. Bestimmung des Wassergehaltes der Nierengewebe	8
	4. Laborchemische Untersuchungen	8
	5. Histologische Technik	9
	6. Statistische Berechnungen	9
III	ERGEBNISSE	10
	1. Vorversuche	10
	2. Serumanalysen	10
	3. Nierengewicht und Wassergehalt der Nierengewebe	16
	4. Warburg Versuche	16
	5. Morphologische Befunde	23
IV	DISKUSSION	29
V	ZUSAMMENFASSUNG	40
VI	LITERATURVERZEICHNIS	42

E I N L E I T U N G

Im Verlaufe verschiedener Erkrankungen der Leber und Gallengänge treten gehäuft Komplikationen im Sinne eines Nierenversagens auf (Büchner 196o, Williams et al. 196o, Schäfer 197o).
Als Ergebnis einer statistischen Auswertung von 1193 Patienten der Marburger - Medizinischen Universitätsklinik konnten Weitz (1969) und Martini (1968) bei einem hohen Prozentsatz der Patienten mit Verschlußikterus eine sekundäre Niereninsuffizienz feststellen. Kriterium eines akuten Nierenversagens war ein Serumharnstoff von 5o mg% und ein Kreatinin von über 1,2 mg%. Patienten mit einer primären Nierenerkrankung sowie einem hämolytisch bedingten Ikterus wurden bei dieser Auswertung nicht berücksichtigt. Die Untersuchung ergab eine sekundäre Niereninsuffizienz bei Verschlußikterus in 5o,3 %, bei Lebercarcinom in 47,o %, bei Hepatitis in 26,o %, bei Lebercirrhose in 21,5 % der Fälle.
Diese Erkrankungen der Leber und Gallenwege gehen unter anderem mit einer Erhöhung des Serum-Bilirubins einher. Der Anstieg des Gallenfarbstoffes im Serum führt an den Nieren zu typischen makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen, die der Pathologe als cholämische oder ikterische Nephrose bezeichnet, und zu den Pigmentnephrosen zählt (Zollinger 1971, Sandritter 1973) bzw. in die Gruppe der tubulären Thesaurismosen einordnet (Bohle 1974).
Bereits Richardière bezeichnete diesen seit fast hundert Jahren beobachteten Zusammenhang zwischen einer Lebererkrankung und einer Niereninsuffizienz 189o mit dem Begriff "Hepatonephrite". Nachdem in den folgenden Jahren viele Kliniker ihre diesbezüglichen Beobachtungen beschrieben hatten, faßte Nonnenbruch 1939 alle Lebererkrankungen, die mit einer Nierenbeteiligung einhergehen, unter dem Begriff "Hepatorenales Syndrom" (HRS) zusammen.Diesen Begriff

stellte Martini später in Frage (Martini 1962) und gab den Anstoß, ihn gemäß den inzwischen bekannten pathogenetischen Zusammenhängen zu unterteilen:

1) Hyperazotämie bei Gallenwegserkrankungen
2) Glomerulonephritis bei Leberzirrhose
3) Störung der Wasser- und NaCl-Eleminierung bis zur terminalen zirkulatorischen Niereninsuffizienz bei Leberzirrhose und schwerer Hepatitis.
4) Gleichzeitige toxische, immunologische oder infektiöse Schädigung von Leber und Niere (Morbus Weil, CCl_4- und Pilzvergiftung, Eklampsie, Amyloidose, Morbus Boeck).

Die Pathogenese der Niereninsuffizienz beim Ikterus wurde teils mit den heutigen hämodynamischen, teils mit den nephrotoxischen Vorstellungen über die Entstehung eines akuten Nierenversagens in Zusammenhang gebracht. Bisher konnte aber weder der eine noch der andere Pathomechanismus nachgewiesen werden.
Als Beitrag zu den vielfältigen ätiologischen Faktoren des akuten Nierenversagens sind in den vergangenen Jahren mehrere tierexperimentelle Untersuchungen von Burck und Mitarbeitern durchgeführt worden. Untersucht wurden das akute Nierenversagen nach Ischämie durch Nierenstielabklemmung (Burck u. Petruch 1966, 1967 a; Burck 1966, 1968, 197o; Petruch 1968), nach Entblutungsschock (Burck u. Petruch 1969), nach Hämoglobin-Infusion als Hämolysemodell (Burck u. Augst 1971; Augst 1972; Burck 1972 a; Burck, Eichner und Sedlaczek 1975; Eichner 1976), und nach Dextran-Infusion (Burck und Baltzer 1969).

Bei allen diesen Versuchen wurde versucht, eine Korrelation zwischen Struktur und Funktion der Niere herzustellen, indem die histologischen Nierenveränderungen mit den Zeichen der Urämie und dem Sauerstoffverbrauch der Nieren im Rahmen des Warburg-Versuchs verglichen wurden.

In diesen Versuchen war das tierexperimentelle Modell eines akuten Nierenversagens durch eine Reihe von typischen Befunden gekennzeichnet. Hierzu gehören die Zunahme der harnpflichtigen Substanzen im Serum, eine für das akute Nierenversagen typische Morphologie der Nieren (Bohle 1965, Schubert 1968), eine Zunahme des Wassergehaltes der Nieren (Baltzer u. Bohle 1964, Burck, Eichner u. Sedlaczek 1975), und eine Abnahme der Sauerstoffatmung von Nierengewebe im Warburg-Versuch. Mit diesen Veränderungen ist das akute Nierenversagen beim Kaninchen hinreichend charakterisiert.

Im folgenden werden Versuche beschrieben, bei denen der Ductus choledochus operativ unterbunden und die Nieren nach viertägigem Anstieg des Serumbilirubins in gleicher Weise wie bei den anderen, in diesem Arbeitskreis durchgeführten Versuchsprogrammen untersucht wurden.
Dieses Modell bezieht sich also nur auf die Nierenbeteiligung bei reiner Cholostase und umfaßt nur eines der unter dem Sammelbegriff Hepatorenales Syndrom zusammengefaßten klinischen Bilder. Wir stellten dabei die Frage, ob diese Beeinträchtigung der Nierenfunktion den Kriterien eines tierexperimentellen akuten Nierenversagens entspricht, oder ob es sich um eine andere Form der Nierenschädigung handelt, die vielleicht mehr in den Kreis der Nephrotoxine fällt. Damit sollte tierexperimentell zur Frage beigetragen werden, ob der Pathomechanismus des Hepatorenalen Syndroms über eine renale Minderdurchblutung ausgelöst wird, und somit ein hämodynamisches Problem ist, oder ob es sich um eine tubulär toxische Schädigung, nach Art der Sublimatniere handelt. Eine nähere Klärung dieser pathogenetischen Theorien könnte unter Umständen die therapeutischen Konsequenzen eines Nierenversagens bei Cholostase beeinflussen.

METHODIK

Untersucht wurden 37 männliche Kaninchen mit einem Gewicht von 3,o bis 4,9 Kilogramm. Die Tiere wurden bis zum Versuchsbeginn mit Wasser und pelletiertem Trockenfutter ad libitum versorgt. Die Einteilung der Versuchstiere erfolgte nach folgenden Kriterien:
1. Tiere mit Hyperbilirubinämie (Gruppe 1,n = 17), 2. scheinoperierte Kontrolltiere (Gruppe 2,n = 12), 3. unbehandelte Kontrolltiere (Gruppe 3, n = 8).
Bei den siebzehn Tieren der Gruppe eins wurde in Nembutalnarkose[1] (Einschlafdosis etwa o,4 ml/kg Körpergewicht, Gesamtdosis zwischen 2,o und 4,o ml) das Abdomen unter sterilen Bedingungen mit einem Längsschnitt von etwa neun Zentimeter bis zum Processus xiphoideus eröffnet. Dick- und Dünndarm konnten in der Bauchhöhle belassen werden. Nach Mobilisation des Magens und des Duodenums wurde in das Foramen epiploicum eingegangen, das Ligamentum hepatoduodenale dargestellt, die darin verlaufenden Gefäße stumpf freigelegt, der Ductus choledochus identifiziert, freipräpariert und doppelt unterbunden. Die Arteria hepatica wurde peinlichst geschont, Druck auf die Leber vermieden. Das Abdomen wurde durch getrennte Peritoneal, Muskulatur- und Hautnähte mit chirurgischer Wundheftseide (3/O) verschlossen. Die Wundränder konnten mit Nobecutan-Spray[2] luftdicht abgedeckt werden.
Die Operationsdauer lag zwischen zwanzig und vierzig Minuten. Nach der Operation hatten die Tiere freien Zugang zu Futter und Wasser. Die Operation wurde gut toleriert und die Wunden verheilten ohne Komplikation.
Von den siebzehn Tieren mit Choledochusligatur dienten zwei

1) Nembutal^{R} = Pentobarbital-Na 5o mg/ml
2) Nobecutan-Spray^{R} = Methacrylsäureäthylester 25 %, Tetraäthylthiuramdisulfid O,6 %

einem Vorversuch, bei ihnen wurde bis zum vierten bzw. elften postoperativen Tag der Serum-Bilirubinspiegel täglich bestimmt.

Bei zwölf Kaninchen der Gruppe zwei wurde lediglich eine "Scheinoperation" durchgeführt, d. h. der freipräparierte Ductus choledochus wurde nicht unterbunden.
Vor der Operation wurden jedem Tier zehn Mlliliter Venenblut aus einer Ohrlöffelvene für Serumuntersuchungen als Ausgangswert entnommen. Am vierten postoperativen Tag wurden die Tiere durch Genickschlag getötet und durch die Carotiden ausgeblutet, wobei zehn Milliliter Blut für die Laboruntersuchungen aufgefangen wurden. Beide Nieren und die Leber wurden sofort entfernt, die Nieren dekapsuliert, gewogen, in 3 - 5 mm dicke Horizontalscheiben geschnitten und in eisgekühltem Krebs-III-Medium kurzfristig konserviert.

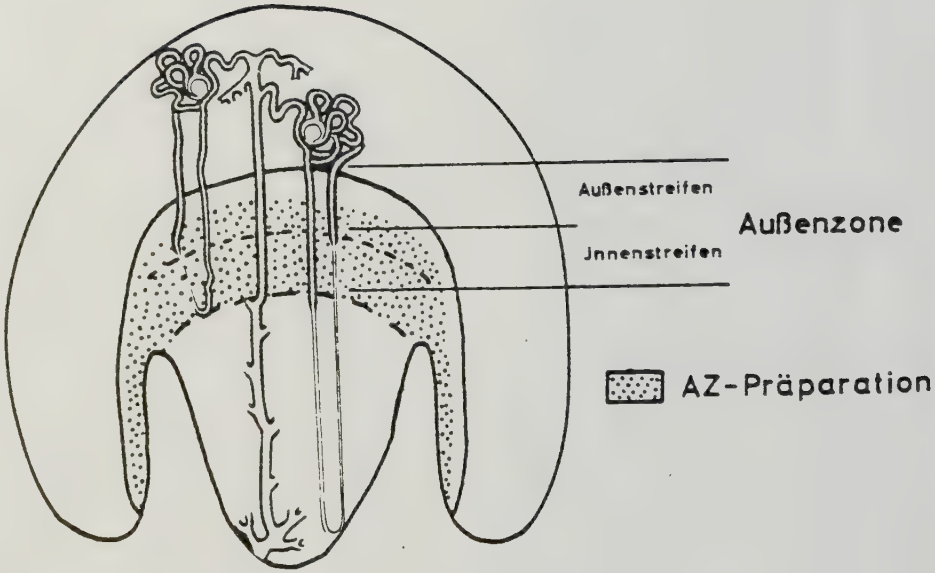

Abb. 1: Schematischer Kaninchen-Nierenquerschnitt mit Mark-Rindeneinteilung, punktiert ist die inkubierte Markregion (Burck 1967 a).

WARBURG - VERSUCH:

Von allen untersuchten Tieren wurde der Sauerstoffverbrauch der Nierengewebsschnitte nach der an anderer Stelle beschriebenen Warburg Technik gemessen (Burck u. Petruch 1967 b).
Je drei bis vier Nierenschnitte (Rinde bzw. Mark, siehe Abb. 1) wurden nach sorgfältigem Abtupfen gemeinsam auf o,5 mg genau gewogen (gesamtes Feuchtgewicht 6o-7o mg), dann inkubiert und der Sauerstoffverbrauch alle zehn Minuten (insgesamt siebzig Minuten lang) - nach zehn Minuten Vorlaufzeit - abgelesen. Messung der O_2-Atmung mit Hilfe des Warburg-Apperates der Firma Braun, Modell S 85 G; 3 ml Krebs-III-Medium mit genau eingestelltem pH von 7,4; zusätzlich entweder O,2 ml Medium (Na-Konzentration im Medium 15o mval/l) oder O,2 ml 19,5 %-ige NaCl-Lösung (Na-Konzentration im Medium 35o mval/l). Im Zentralgefäß O,2 ml 1o %-ige NaOH und Filterpapiergirlande; Schüttelfrequenz 1OO/Minute; Amplitude 2 cm; O_2-Atmosphäre nach zwei Minuten Durchströmzeit.
Vom Ausbluten der Versuchstiere bis zum Schütteln der Gefäße vergingen 18 bis 25 Minuten.
Bei jedem Versuch wurden acht Gefäße mit Schnitten der Außenzone (vier bei 15o mval/l Na-Konzentration und vier bei 35o mval/l Na-Konzentration im Medium) und fünf Gefäße (15o mval/l Na-Konzentration im Medium) mit Schnitten der Rinde beschickt.
Die Berechnung des O_2-Verbrauchs (QO_2) ($\mu l\ O_2 \times mg^{-1} \times Std.^{-1}$) bezieht sich auf das Feuchtgewicht eingewogener Schnitte zu Versuchsbeginn.

Messung des Sauerstoffverbrauchs (Tabelle 3 u. 4; Abbildungen 5, 6 und 7): An den Nierenrinden- und Außenzonenschnitten wurde der O_2-Verbrauch getrennt in zehn Minuten dauernden Zeitabständen verfolgt und zu halbstündigen Werten zusammengefaßt. Die Resultate der ersten und zweiten Versuchshalbstunde wurden zu einem QO_2-Wert addiert, da

Burck und Petruch (1967 b) gezeigt hatten, daß wegen eines kontinuierlichen, langsamen Abfalls diese kurzen Zeitabstände die besten Vergleiche ermöglichen.
Die auf Feuchtgewicht bezogenen Ergebnisse wurden auf Trockengewicht umgerechnet, um mögliche Fehler durch verschieden großen Wasseranteil des Nierengewebes auszuschließen, obwohl keine Veränderung im Wassergehalt gemessen worden war.
Der Sauerstoffverbrauch für die ersten, zweiten und dritten zwanzig Minuten wurde berechnet, um einen eventuellen unglichen Abfall der O_2-Atmung der scheinoperierten Kontrolltiere gegenüber den Ikterustieren während des Warburg-Versuchs zu bestimmen.

WASSERGEHALT DES NIERENGEWEBES:

Zur Bestimmung des Wassergehaltes der Nieren wurden jeweils kleine Stücke (zwischen 4o mg und 3oo mg) von Rinde und Außenzone auf Filterpapier gewogen und mindestens 24 Stunden bei 1o5 $\pm$ 5 Grad Celsius im Trockenschrank getrocknet. Anschließend wurde durch das Verhältnis von Feuchtgewicht zu Trockengewicht der Wassergehalt getrennt für Rinde und Außenzone errechnet.
Hierdurch konnte der mit Hilfe des Warburg-Apparates ermittelte O_2-Verbrauch auf das Trockengewicht der Nierengewebe bezogen werden.

LABORCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN:

Von allen Tieren wurden die vor der Operation und bei der Tötung entnommenen Seren im 6-Kanal-Autoanalyser der Firma Technicon bestimmt. Damit waren gepaarte Stichproben gewährleistet. Das Gesamtbilirubin in diesen Seren wurde nach der Handmethode von Jendrassik und Grof (1938) bestimmt (Clotten 197o).

MORPHOLOGIE:

Nieren-und Lebergewebe wurden in 1o %-igem Formalin fixiert, mit dem Autotechnicon in Paraffin eingebettet und nach Masson - Goldner gefärbt (Burck 1972 b).

STATISTISCHE AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE:

Die statistische Signifikanz der aus dem Warburg-Versuch erhaltenen Ergebnisse wurden mit Hilfe des t-Testes, die der Serumwerte mit Hilfe des Wilcoxon-Testes errechnet (vgl. Geigy Tabellen 1968).

E R G E B N I S S E

VORVERSUCH:

Bei zwei Kaninchen wurde der Verlauf des Serum-Bilirubins nach operativem Choledochus-Verschluß bis zum Tod verfolgt. Wie aus Abbildung 2 ersichtlich, steigen die Serumwerte für das Gesamtbilirubin kontinuierlich an, von 0,35 mg% bis maximal 6,o mg%. Dabei fiel bei einem Tier der Maximalwert leicht ab. Wir haben nach dem Tode geprüft, daß keine Insuffizienz der Choledochusligatur vorlag. Das eine Versuchstier starb am dritten, das andere am zehnten postoperativen Tag.

Diese Vorversuche zeigten bei gesunden Kaninchen ein Gesamtbilirubin von o,35 mg%, einen im Verhältnis zum Menschen niedrigen Normalwert. Ein Anstieg des Serumbilirubinwertes auf 3,4 mg% bzw. 5 mg% am dritten bzw. am vierten postoperativen Tag bedeutet also eine Steigerung um das zehn- bzw. fünfzehnfache des Ausgangswertes.

Aus Abbildung 2 ist außerdem zu ersehen, daß der akuten Phase von 48 Stunden ein nur geringer Bilirubinanstieg während der nächsten Tage folgt. Deshalb wurde als Untersuchungstermin der vierte postoperative Tag gewählt.

SERUMANALYSEN (Tab. 1; Abb.: 3):

Der Ausgangswert für das Serumbilirubin betrug im Mittel bei den Ikterus-Tieren (Gruppe 1) 0,26 $\pm$ o,o7 mg%, bei den scheinoperierten Kontrolltieren (Gruppe 2) o,32 $\pm$ o,o1 mg%. Nach Unterbindung des Ductus choledochus stieg das Gesamtbilirubin bei den Tieren der Gruppe 1 am vierten p.o. Tag signifikant auf 3,72 $\pm$ 1,69 mg% an, dies entspricht einer Zunahme um das 18,6 fache.

Die scheinoperierten Kontrolltiere hatten erwartungsgemäß keinen Anstieg der Bilirubinwerte (vierter p.o. Tag: o,29 $\pm$ o,o6 mg%).

Wie Abbildung 3, 4 und Tabelle 1 zeigen, stiegen bei den Versuchstieren mit Cholostase (Gruppe 1) Kreatinin, Harnstoff und Kalium im Serum bis zum vierten postoperativen Tag signifikant an. Die Natrium- und Chloridwerte blieben konstant. Dagegen war bei den scheinoperierten Kontrolltieren (Gruppe 2) bis zum vierten postoperativen Tag weder ein Anstieg des Harnstoffs, noch des Kreatinins festzustellen, lediglich das Serum-Kalium stieg auf signifikant erhöhte Werte an. Auch Natrium und Chlorid blieben konstant.

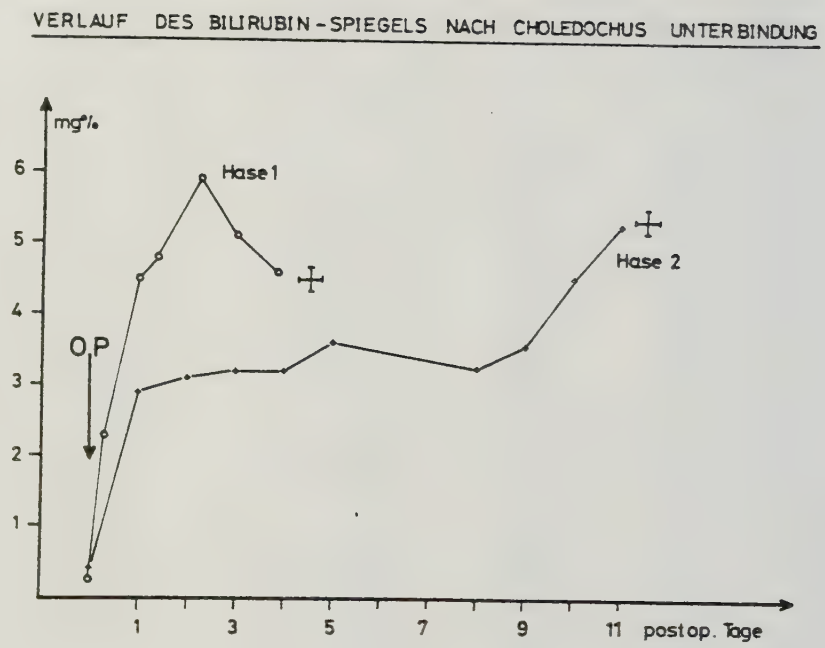

Abb. 2: Verlauf des Serumbilirubinspiegels nach operativer Unterbindung des Ductus choledochus bei zwei Versuchstieren.

Tab. 1:

Serumelektrolyte und harnpflichtige Substanzen prä- und postoperativ:

	Gruppe 1 (Choledochus-Unterbind., n=17)			Gruppe 2 (Scheinoperat., n=12)			Gruppe 3
	vor Operation	4. postoperat. Tag	2α	vor Operation	4. postoperat. Tag	2α	(Kontrollen, n=8)
Bilirubin (mg%)	0,26 ± 0,074	3,72 ± 1,69	<0,01	0,32 ± 0,014	0,29 ± 0,062	>0,1	0,27 ± 0,06
Harnstoff (mg%)	47,0 ± 12,49	59,5 ± 17,17	<0,01	45,77 ± 3,9	43,66 ± 16,05	>0,1	50,57
Kreatinin (mg%)	1,19 ± 0,22	1,59 ± 0,33	<0,01	1,11 ± 0,22	1,11 ± 0,17	>0,1	1,13
Serumeiweiß (g%)	6,74 ± 0,78	6,29 ± 0,84	>0,1	7,98 ± 1,67	7,79 ± 1,92	>0,1	———
Natrium (mval/l)	146,0 ± 3,15	148,7 ± 8,03	>0,1	149,57 ± 7,28	152,75 ± 2,64	>0,1	142,12
Kalium (mval/l)	5,03 ± 0,55	5,72 ± 0,45	<0,02	4,78 ± 0,75	6,48 ± 0,75	<0,02	4,29
Chlor (mval/l)	108,22 ± 4,46	110,22 ± 3,49	>0,1	105,71 ± 3,59	109,72 ± 4,67	>0,1	———

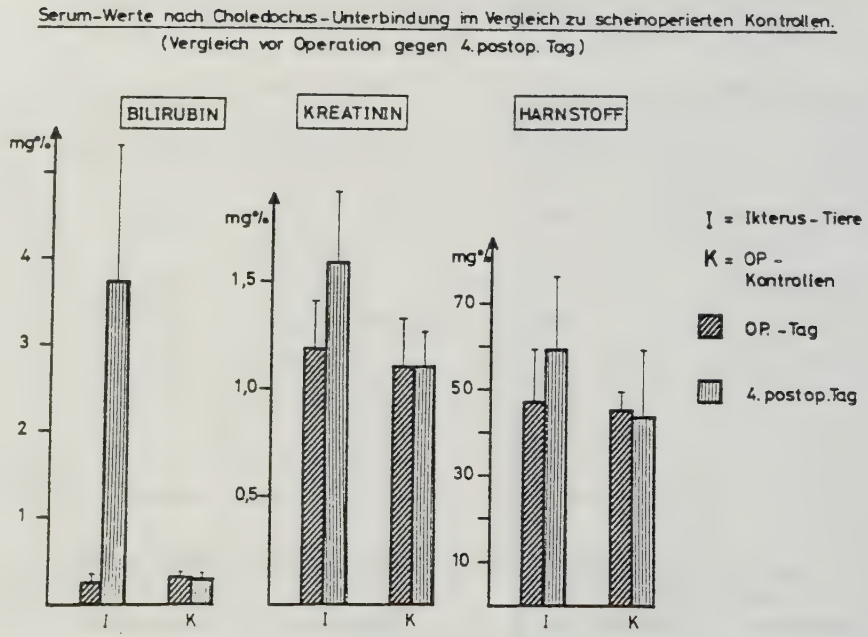

Abb. 3: Serumbilirubin, Kratinin- und Harnstoffwerte prä-und postoperativ (4. p.o. Tag) bei Cholämie-Tieren (Gruppe 1) und scheinoperierten Kontroll-Tieren (Gruppe 2).

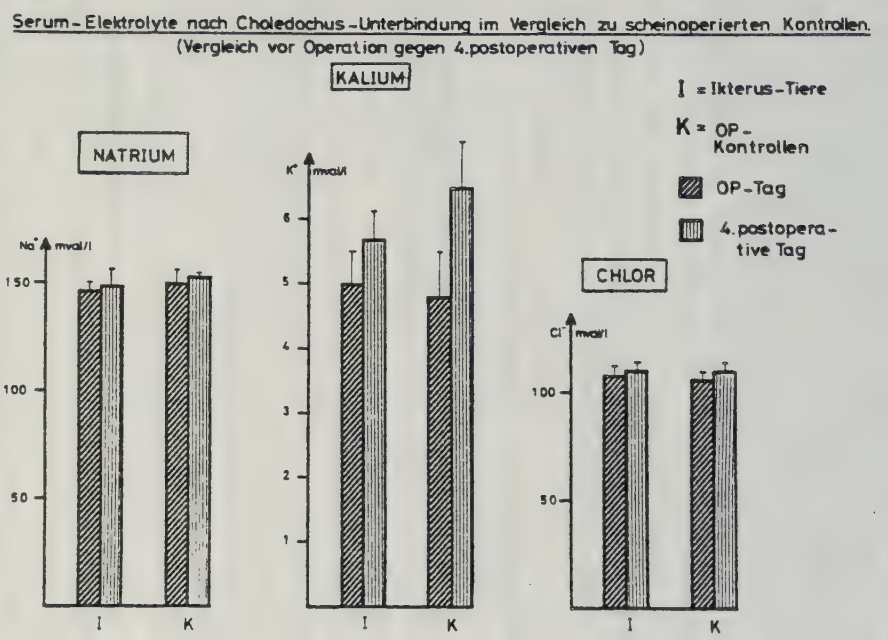

Abb. 4: Serumelektrolyte prä- und postoperativ (4. p.o. Tag) bei Cholämie-Tieren (Gruppe 1) und scheinoperierten Kontroll-Tieren (Gruppe 2).

NIERENGEWICHTE UND WASSERGEHALT DES NIERENGEWEBES

Die Ergebnisse der Nierengewichtbestimmungen sind in Tab. 2 zusammengestellt. Dabei ergab sich für die operierten Ikterus-Tiere sowohl für das absolute, als auch für das auf das Körpergewicht bezogene Nierengewicht kein signifikanter Unterschied zu den beiden anderen untersuchten Gruppen. Von den Nierengewebsschnitten des Warburg-Versuchs wurde der Wassergehalt bestimmt und zwischen den drei untersuchten Gruppen kein signifikanter Unterschied gefunden (Tab.2). Es ist also weder zu einem Gewichts- noch zu einer Wasserzunahme gekommen.

Tab. 2:

	absolutes Nierengewicht (g)		relatives Nierengewicht (g/kg KG)	Wassergehalt (g%)	
	rechts	links		Rinde	Außenz.
Gruppe 1	9,o4±1,5	9,39±1,4	5,27±1,o8	21,2±1,4	19,6±3,8
Gruppe 2	9,56±o,9	9,92±o,8	4,94±o,75	21,5±o,9	17,3±1,9
Gruppe 3	9,29±1,2	9,4o±o,9	4,81±1,o2	22,4±1,4	18,5±1,5

WARBURG-VERSUCH:

Die Sauerstoffatmung des Nierenrinden- und des Außenzonengewebes wurde getrennt in zehn Minuten dauernden Zeitabständen verfolgt und zu halbstündigen Werten zusammengefaßt (Tab. 3 und 4; Abb. 5, 6 und 7).

Für das Feuchtgewicht ergaben die Messungen der Sauerstoffatmung keinen signifikanten Unterschied zwischen den Ikterus-Tieren und den scheinoperierten Kontrolltieren. Dies bestätigte sich sowohl für das Gewebe der Außenzone als auch für das der Rinde. Die Tiere mit Hyperbilirubinämie zeigten zwar in der ersten Versuchshalbstunde eine Tendenz zu gering

verminderten Atmungswerten, die sich aber im weiteren Versuchsablauf nahezu ausglichen.
Bei dem Vergleich der Ikterus-Tiere mit den unbehandelten Kontrolltieren konnten wir im Aussenzonengewebe mit 19 % und im Rindengewebe mit 13 % eine statistisch signifikant erniedrigte Sauerstoffatmung feststellen.
Ebenfalls eine statistisch signifikant verminderte Atmung zeigten die Nierengewebe der scheinoperierten Kontroll-Tiere gegenüber den unbehandelten Kontrolltieren im Außenzonenbereich um 13 % und im Rindenbereich um 9 %.

Für das Trockengewicht ergab der Vergleich der Ikterus-Tiere mit den scheinoperierten Kontrolltieren für das Nierengewebe sowohl der Außenzone als auch der Rinde keinen statistisch signifikanten Abfall des Sauerstoffverbrauchs.
Bei dem Vergleich der Ikterus-Tiere gegenüber den unbehandelten Kontrolltieren zeigte sich in der ersten Versuchshalbstunde sowohl für das Außenzonengewebe mit 13 % als auch für das Rindengewebe mit 9 % ein statistisch signifikanter Abfall der Sauerstoffatmung. In der zweiten Versuchshalbstunde ergab sich bei dem Vergleich dieser beiden Gruppen keine statistisch signifikante Veränderung.
Weiterhin konnten wir, auch auf das Trockengewicht bezogen, keinen signifikanten Unterschied in der Sauerstoffatmung des Nierengewebes der scheinoperierten Kontrolltiere gegenüber den unbehandelten Kontrolltieren feststellen.

Die Ergebnisse der Sauerstoffatmung des Nierengewebes in Abständen von zwanzig Minuten ergeben eine nahezu gleichmäßige Abnahme bei Ikterus-Tieren und scheinoperierten Kontrolltieren während des Versuchsablaufes. Die Auswertung der Messung ist in Abb. 7 dargestellt.

	Ikterus Tiere (Gruppe 1)	Scheinoperierte Tiere (Gruppe 2)	Kontroll-Tiere (Gruppe 3)
Anzahl	15	12	8
		Feuchtgewicht	
	QO_2	QO_2	QO_2
Ri I	282 ± 3o	295 ± 34	325 ± 22
Ri II	281 ± 31	291 ± 21	312 ± 18
AS I	197 ± 28	212 ± 32	243 ± 13
AS II	178 ± 21	181 ± 16	2o6 ± 11
		Trockengewicht	
	QO_2	QO_2	QO_2
Ri I	1333 ± 14o	138o ± 135	1457 ± 147
Ri II	133o ± 149	1361 ± 93	1399 ± 149
AS I	1128 ± 212	1237 ± 196	1298 ± 1o8
AS II	1o19 ± 165	1o56 ± 134	1o98 ± 134

Tab. 3: Zusammenfassung der Ergebnisse der Sauerstoffatmung von Nierengewebsschnitten im Warburg-Versuch auf Feuchtgewicht und Trockengewicht bezogen.
Es bedeutet: AS = Außenzone, Ri = Rinde, I = 1. Versuchshalbstunde, II = 2.Versuchshalbstunde; $QO_2 = mm^3\ O_2 \times mg^{-1} \times Std.^{-1}$

	Gruppe 1 : Gruppe 2	Gruppe 2 : Gruppe 3	Gruppe 1 : Gruppe 3
		Feuchtgewicht	
AS I	2 p $>$ o,1	p $<$ o,o125	p $<$ o,oooo5
AS II	2 p $>$o,1	p $<$ o,oo25	p $<$ o,oo25
Ri I	2 P $>$o,1	p $<$ o,o5	p $<$ o,oo25
Ri II	2 p $>$o,1	p $<$ o,o25	p $<$ o,o125
		Trockengewicht	
AS I	2 p $>$o,1	p $<$ o,1	p $<$ o,o5
AS II	2 p $>$o,1	p $<$ o,1	p $>$ o,1
Ri I	2 p $>$o,1	p $>$ o,1	p $<$ o,1
Ri II	2 p $>$o,1	p $>$ o,1	p $>$ o,1

Tab. 4: Statistische Auswertung der Ergebnisse der Sauerstoffatmung im Warburg Versuch (siehe Tab. 3)

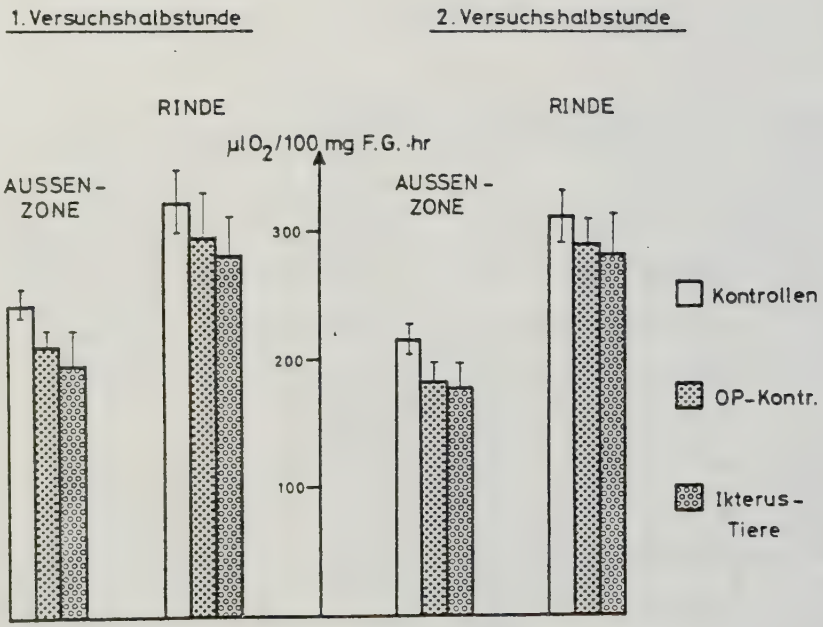

Abb. 5: Sauerstoffatmung von Nierengewebe im Warburg-Versuch bei unbehandelten Kontrolltieren (Gruppe 3), scheinoperierten Kontrolltieren (Gruppe 2) und Ikterus-Tieren (Gruppe 1) auf Feuchtgewicht bezogen.

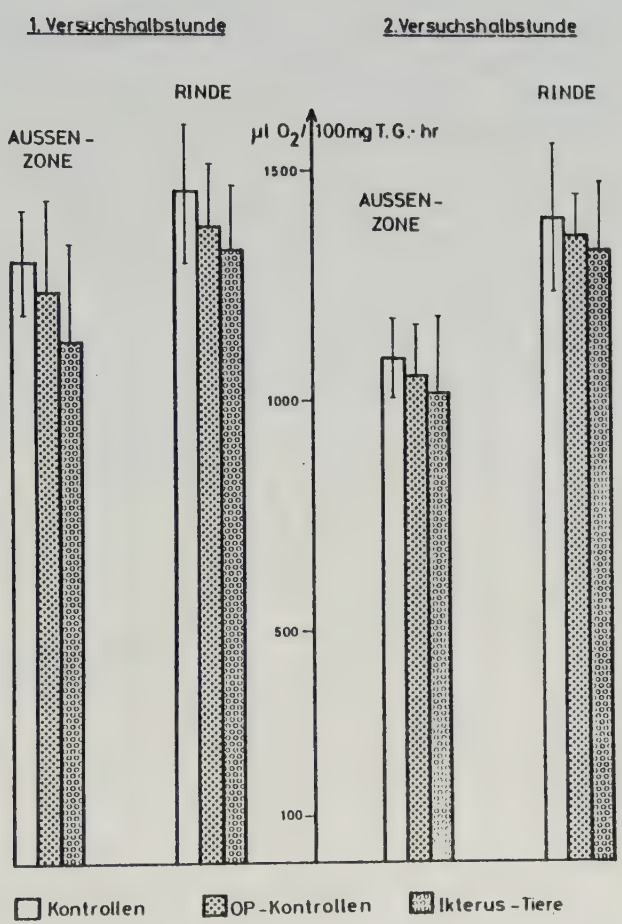

Abb. 6: Sauerstoffatmung von Nierengewebe im Warburg-Versuch bei unbehandelten Kontrolltieren (Gruppe 3), scheinoperierten Kontrolltieren (Gruppe 2) und Ikterus-Tieren (Gruppe 1) auf Trockengewicht bezogen.

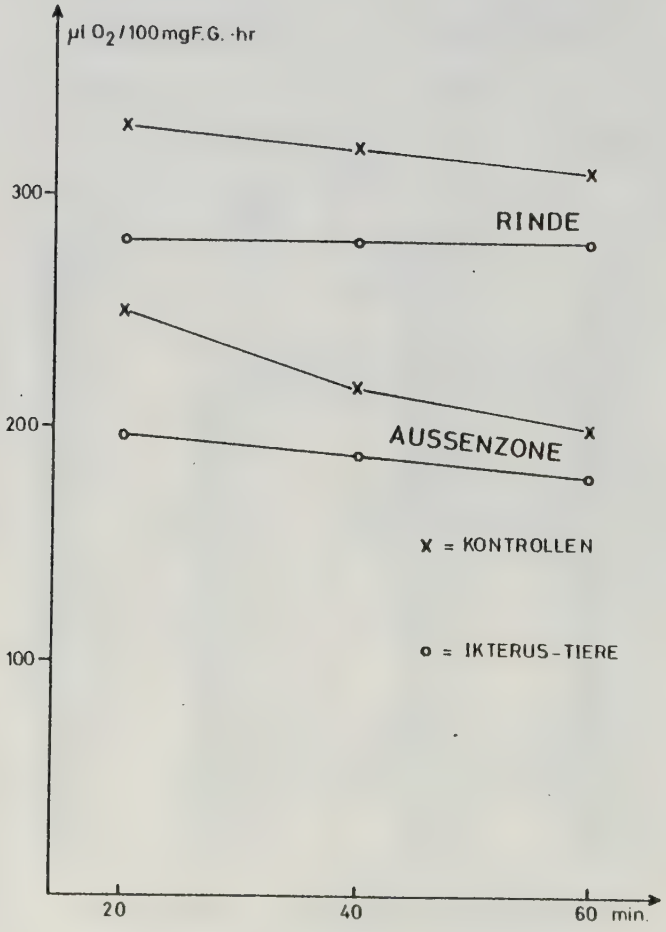

Abb. 7: Abfall der Sauerstoffatmung von Nierengewebe im Ablauf des Warburg-Versuchs, vergleichend unbehandelte Kontrolltiere gegenüber Ikterus-Tieren.

ERGEBNISSE DER HISTOLOGISCHEN UNTERSUCHUNGEN:

In Abbildung 8 und 9 ist je ein typischer normaler Ausschnitt der Nierenrinde und -außenzone eines Kontrolltieres (8 a, 9 a) einem Nierenschnitt eines ikterischen Kaninchens mit einem Serumbilirubin von 5,6 mg% gegenübergestellt (8 b, 9 b). In der Nierenrinde (Abb. 8) sind ebensowenig Auffälligkeiten zu finden wie in der Außenzone (Abb. 9). Die vereinzelten perinukleären Vakuolen bei den Kontrolltieren sind als normales Artefakt bei der histologischen Entwässerung anzusehen. Diese histologischen Normalbilder mit verschlossenen Tubuluslichtungen und großen Glomerula sind repräsentativ für die meisten der untersuchten Tiernieren. Gallepigment war (nach Formalinfixierung) nicht zu finden.
Dagegen sind in Abbildung 10 und 11 bei einem Tier mit einem Serumbilirubin von 6,7 mg% Areale der Rinde (Abb. 10) und der Außenzone (Abb. 11) dargestellt, in denen zahlreiche Tubuluszellen Vakuolen enthalten. Dies stellt jedoch einen Ausnahmebefund in unseren Untersuchungen dar. Erhebliche morphologische Veränderungen waren in den Lebergewebsschnitten der Versuchstiere mit Hyperbilirubinämie nachweisbar (Abb. 12). Bei einem Serum-Bilirubin von 6,7 mg% war es durch die Unterbindung des Ductus choledochus in der Umgebung der Zentralvene zu unterschiedlichen Formen von Leberzellnekrosen, teilweise mit Aktivierung von Kupfferschen-Sternzellen, teilweise mit bindegewebiger Proliferation gekommen. Gallezylinder wurden nur in den größeren Gallengängen gefunden. Eine intrazelluläre Cholestase fehlte, ebenso wurden keine Zeichen einer Cholangitis gefunden. Vereinzelt sieht man in der Umgebung der Nekrosen Vakuolen in den Leberepithelien.

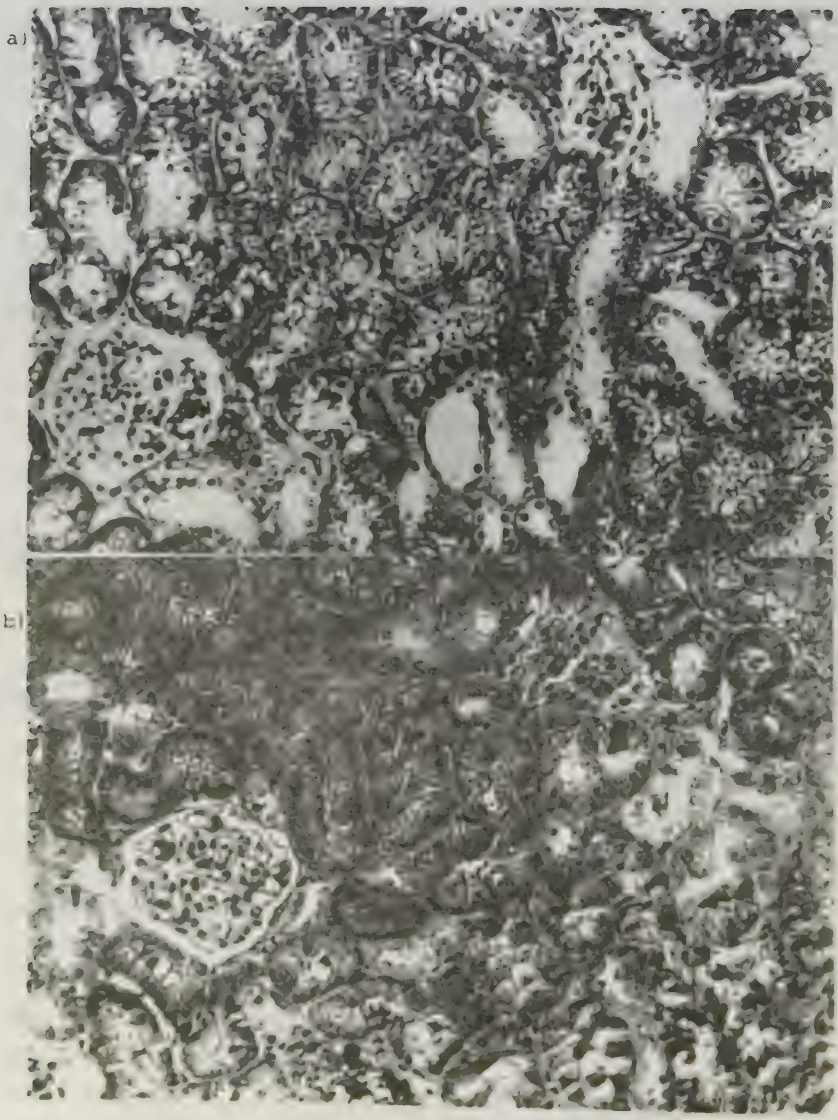

Abb. 8 a und b: Gewebsschnitte der Nierenrinde von Kontrolltieren (a) und Ikterus-Tieren (b)

a)

b)

Abb. 9: Gewebsschnitte der Nierenaußenzone von Kontrolltieren (a) und Ikterus-Tieren (b)

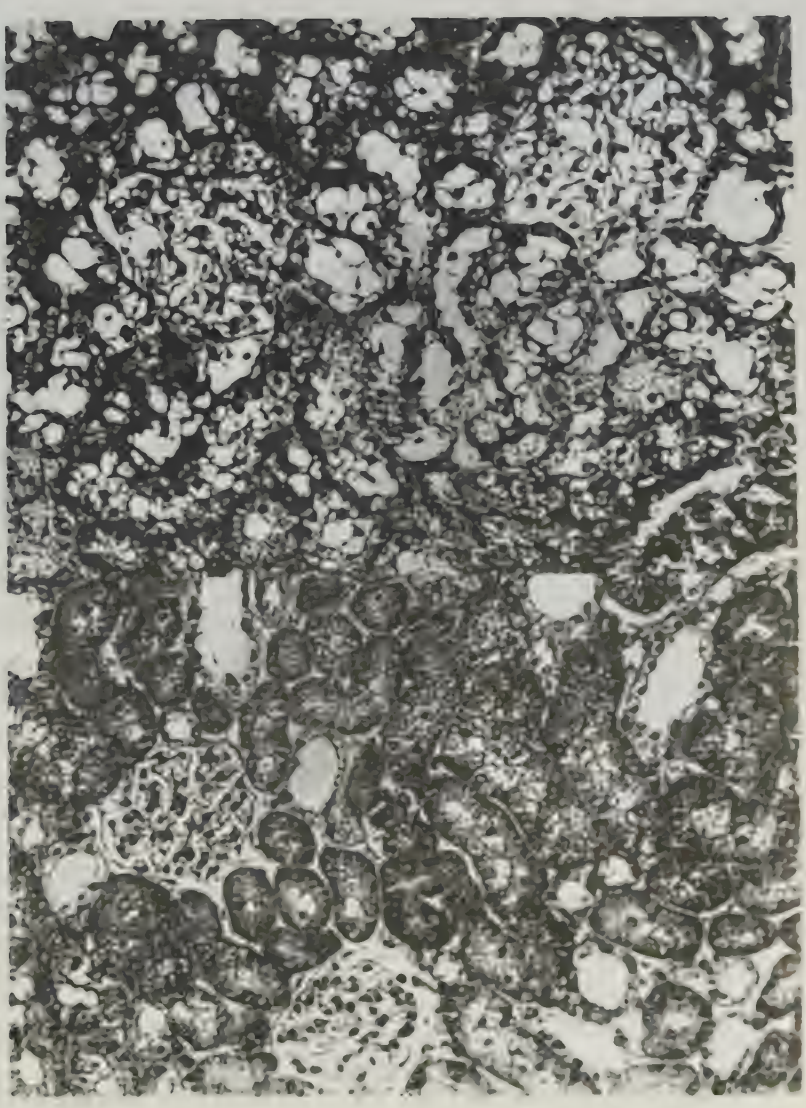

Abb. 10: Gewebsschnitte der Nierenrinde eines Tieres mit Serumbilirubinwert von 6,7 mg%

Abb. 11: Gewebsschnitte der Nierenaußenzone eines Tieres mit einem Serumbilirubinwert von 6,7 mg%

Abb. 12: Lebergewebsschnitte eines Tieres mit einem Serum-bilirubinwert von 6,7 mg%

D I S K U S S I O N

Ein Nierenversagen als Komplikation verschiedener Erkrankungen der Leber wird bereits seit Mitte des vorigen Jahrhunderts von vielen Autoren beschrieben (Frerichs 1858, Nothnagel 1874, Elsom 1937, Lassen und Thomson 1958, Martini 1962, Dawson 1964 und 1965, Martini 1965, Martini et al. 1968, Drews und Ungeheuer 1969, Weitz 1969, Eigler 1973, Schmid 1973, Bohle 1974).

Das morphologische Bild der Niere, das die Pathologen bei diesen Erkrankungen, wenn sie mit Cholostase einhergehen, finden, wird seit Fahr (1934) als cholämische Nephrose (Zollinger 1971, Sandritter 1973) bezeichnet. Man findet makroskopisch eine vergrößerte, grünlich verfärbte und oftmals ödematös geschwollene Niere (z. B. Zollinger 1971, Sandritter 1975). Mikroskopisch findet man im Zytoplasma der Hauptstückepithelien Gallepigment in tropfiger Form nach Art der hyalinen Tropfen (Bohle 1974), gelegentlich auch degenerative Veränderungen in Form von trüber Schwellung und Verfettung. In den Sammelrohren liegen von Gallenfarbstoff imprägnierte Eiweißzylinder. Die Glomerula sind zumeist unverändert, selten besteht eine geringe Aufquellung der Basalmembran (Zollinger 1971, Sandritter 1973).

Die Pathogenese des Nierenversagens bei Lebererkrankungen wird von vielen Autoren mit den heutigen Vorstellungen über die Entstehung eines akuten Nierenversagens zu erklären versucht. Das postoperative Nierenversagen bei Erkrankungen der Gallenwege (Clairmont und v. Haberer 1911, Geissendörfer 1957) wird heute überwiegend als Folgeerscheinung eines vorübergehenden Blutdruckabfalls mit renaler Ischämie, insbesondere durch langdauernde operative Eingriffe (Schäfer 1970) erklärt.
Dieser Theorie widersprechen aber die Befunde von Dawson (1964 und 1965), er beobachtete einen postoperativen Ab-

fall der Kreatininclearance bei Patienten mit Cholämie signifikant häufiger als bei Patienten mit normalem Serumbilirubinspiegel.
In anderen Fällen sieht man im Endotoxinschock nach gramnegativer Sepsis, wie sie bei mechanischem Steinverschluß auftreten kann, die Ursache der Anurie bei entzündlichen Gallenwegserkrankungen (Schmid 1973). Dies entspricht einem typischen akuten Nierenversagen. Bei Lebercirrhose wird der auslösende Faktor für eine Niereninsuffizienz oft in einer begleitenden Glomerulonephritis vermutet (Sherlock 1968). Diese Modelle für die pathogenetischen Mechanismen geben jedoch keinen Aufschluß über die Ätiologie des Nierenversagens bei reinem, cholostatischem, unkompliziertem Ikterus ohne Schockereignis wie es von Weitz beschrieben wurde (Weitz 1969, Schmid 1973).
Die Autoren, die sich mit dieser Fragestellung bisher befaßten, diskutierten drei Theorien, die zum Teil experimentell belegt wurden. Die erste Gruppe von Autoren begründet das Nierenversagen in einer nephrotoxischen Wirkung des Bilirubins oder eines anderen, bei Cholostase in das Blut übertretenden Stoffes (Elsom 1937, Fahr 1944, Büchner 196o, Dittrich 1966, Maroske 197o). Die zweite Gruppe schließt die Beteiligung eines toxischen Stoffes vollständig aus. Für sie stellt eine in vielen Fällen klinisch nicht erfaßte renale Ischämie den einzigen auslösenden Faktor dar. Es wird ein direkter Zusammenhang zwischen Lebererkrankung und sekundärer Niereninsuffizienz vollständig verworfen (Lassen und Thomson 1958, Papst 1969, Drews et al. 1969, Eigler 1973, Bohle 1974). Die dritte Gruppe von Autoren spricht sich für eine Kombinationstheorie aus. Nach dieser Vorstellung soll das Nierenparenchym durch die toxische Wirkung des Bilirubins sensibler auf eine Ischämie reagieren. Auch hier ist allerdings die renale Minderdurchblutung der auslösende Faktor für die Niereninsuffizienz (Wartmann et al. 195o, Fajers 1957, Geissendörfer 1957, Dawson 1964 und 1965, Martini 1965, Weitz 1969, Zollinger 1971, Schmid 1973).

Für uns stellte sich zur Bewertung dieser Theorien die Frage, ob sich bei dem Nierenversagen im Verlaufe einer cholämischen Erkrankung im Rahmen unserer Untersuchungen Anzeichen für ein typisches akutes Nierenversagen nachweisen lassen. Sehen wir die typischen Veränderungen, dann wäre der Zirkulationsstörung die wesentliche Rolle in der Pathogenese einzuräumen und eine nephrotoxische Wirkung des Bilirubins könnte weitgehend ausgeschlossen werden.

Zur Klärung dieser Frage ist tierexperimentell der Verschlußikterus das geeignete Modell, mit der Einschränkung, daß die Verhältnisse am Versuchstier nicht unbedingt auf den Menschen übertragen werden können. Speziesunterschiede können nicht ausgeschlossen werden.
Für die Versuche wurden Kaninchen gewählt, weil in diesem Arbeitskreis bereits Erfahrungen mit den Versuchstieren im Rahmen anderer Modellversuche bestanden (Burck und Baltzer 1969, Burck 1968, 1972 a, Burck und Petruch 1966, 1967 a und b, 1969, Burck und Augst 1971, Burck und Mitarbeiter 1975). Die Nieren dieser Tiere sind für die Messung der Sauerstoffatmung im Warburg-Versuch groß genug, um makroskopisch in kurzer Zeit Rinde und Außenzone getrennt zu präparieren (Abb. 1).
Für die Beurteilung der Wirkung des Bilirubins auf die Nierenfunktion ist zunächst der renale Bilirubinstoffwechsel von großer Bedeutung. Das in der Leber glukuronisierte, direkte Bilirubin unterscheidet sich von dem nicht konjugierten, indirekten Bilirubin vor allem dadurch, daß es wasserlöslich ist. Normalerweise wird das Bilirubin restlos über die Gallenwege in den Darm ausgeschieden und erscheint nicht im Urin. Wenn aber die Ausscheidung des konjugierten Bilirubins in die Gallenwege und von dort in das Duodenum gestört ist, erfolgt die Ausscheidung teilweise über die Nieren.
Weil das gesamte Bilirubin im Blut an Proteine gebunden transportiert wird und nicht dialysabel zu sein scheint, wurde früher angenommen, daß es nicht glomerulär filtriert

werden könnte. Aufgrund von Clearancestudien gelangten Wallace und Owen (1964) sowie Fulop und Brazeau (1964) zu der Ansicht, daß die renale Ausscheidung des Bilirubins doch durch glomeruläre Filtration erfolgen müsse. Der entscheidende Nachweis der glomerulären Filtration des Bilirubins gelang Fulop, Sandson und Brazeau (1965); ihre Untersuchungen zeigten aber, daß nur ein geringer Prozentsatz des konjugierten Serumbilirubins dialysabel ist, nämlich o,6 % beim Menschen und 1,6 % beim Hund. Damit stand fest, daß nicht schon die Kopplung an Glukuronsäure, sondern erst seine Bindung an ein Trägermolekül das Bilirubin nierengängig macht. Ein Teil des glomerulär filtrierten Bilirubins wird aus dem Primärharn im Bereich der Hauptstückepithelien rückresorbiert und dort im Zytoplasma der Zellen gespeichert.

Frerichs, der als erster Autor 1858 über das Auftreten von Nierenschäden bei Ikterus berichtet, sah ebenso wie Nothnagel 1874 in den Harnkanälchen Gallezylinder. Diese Zylinder machten sie noch nach der mechanischen Vorstellung der Abflußbehinderung in den Harnkanälchen für das Sistieren des Harnflusses verantwortlich. Doch nach den modernen Theorien über die Pathogenese des akuten Nierenversagens sind die auch von Zollinger (1971) und Sandritter (1973) beschriebenen bilirubingefärbten Zylinder in den distalen Tubuslichtungen sicher nicht der Grund für die Ausscheidungsstörung (Bohle 1965, 1974, Schubert 1968, Buchborn und Edel 1968).

Seit Steinthal wurde lange Zeit der postoperative Nierenschaden bei Ikterus als eine Narkosefolge durch Chloroformintoxikation angesehen. Klinische Beobachtungen widerlegten aber diese Theorie, es wurden auch Anurien bei Ikterus gravis ohne Narkose beobachtet (Steinthal 1911, Clairmont und v. Haberer 1921).

Als einer der ersten Autoren, die sich für eine nephrotoxische Wirkung des Bilirubins aussprachen, gab Fahr

(1944) der Galle als "relatives Nierengift" die Schuld für die Nierenschädigung. Für die toxische Wirkung des Bilirubins sprechen ebenso die klinischen Befunde von Elsom (1937), Dittrich (1966) und Weitz (1969). Elsom konnte bei sechzehn der von ihm untersuchten Patienten mit Cholostase während der ikterischen Phase eine Nierenfunktionseinschränkung feststellen. Neben der verminderten Nierenfunktion fand er morphologisch degenerative Veränderungen des Tubulusepithels mit vereinzelten Zellnekrosen. Die von Dittrich beobachteten Patienten mit Verschlußikterus zeigten eine signifikante Verminderung der glomerulären Filtration und der PAH-Clearance. Das tubuläre Transportmaximum für PAH war ebenfalls signifikant erniedrigt. Besonders fiel bei dieser Untersuchung die Beziehung zwischen der Höhe des Serumbilirubins und der Verminderung der Clearancewerte von Inulin und PAH. Weiterhin wird die Theorie einer toxischen Nierenparenchymschädigung aufgrund eines erhöhten Serumbilirubins durch die statistischen Auswertungen von Weitz (1969) untermauert. Es wurde bei 38,1 % der Patienten mit "kaltem" Verschlußikterus (Cholostase ohne entzündliche Komplikation) eine Azotämie als Zeichen einer Niereninsuffizienz beobachtet. Obwohl bei den entzündlichen Komplikationen eines Verschlußikterus der Anteil wesentlich höher liegt, muß hier doch ein direkter Zusammenhang zum Serumbilirubinspiegel in Betracht gezogen werden.
Auch Popper et al. (1961) sahen die Ursache einer eingeschränkten Tubulusfunktion in der toxischen Wirkung der Gallenbestandteile auf die Hauptstückepithelien.
Gegen eine toxische und eher für eine ischämische Ursache der Nierenparenchymschädigung im Verlaufe ikterischer Erkrankungen sprechen die Befunde von Lassen und Thomson (1958) und Martini (1962). Lassen und Thomson konnten bei 2/3 ihrer Patienten mit Cholostase und sekundärer Oligurie vor dem Ereignis des Nierenversagens einen Blutdruckabfall nachweisen, ihm entsprechen auch die morphologischen Befunde in Form von erweiterten Tubuli, abgeflachten Haupt-

stückepithelien und Chromoproteidzylindern. Die Existenz eines unbekannten hepatogenen Nephrotoxins bezweifelt auch Papst (1969), er versucht den pathogenetischen Mechanismus der Nierenfunktionsstörung bei Lebererkrankungen durch fassbare renale, hämodynamische oder reflektorische Mechanismen zu erklären.
Eine von Williams et al. (196o) tierexperimentell nachgewiesene leichtere Erzeugung eines Hypotonus bei ikterischen Erkrankungen begünstigt zweifellos ein ischämisch bedingtes Nierenversagen.

Diesen Theorien des ischämisch ausgelösten Nierenversagens bei Cholämie stehen die Untersuchungen von Walther et al. (1967) an Ratten gegenüber. Diese Tiere zeigten nach Choledochus Unterbindung zwar keinerlei Veränderungen ihres Blutdruckes, trotzdem traten funktionelle Nierenstörungen auf. Diese renale Funktionseinschränkung wurde auf das Vorkommen toxischer Substanzen aus der Leber oder auf endogene Metabolite zurückgeführt, die in der erkrankten Leber nicht entgiftet worden waren.

Die größte Anzahl von Autoren spricht sich für eine Kombinationstheorie, d. h. für eine gleichzeitige ischämische und toxische Schädigung des Tubulusepithels aus (Wartmann et al. 195o, Fajers 1957, Geissendörfer 1957, Williams et al. 196o, Dawson 1964 und 1965, Weitz 1969, Zollinger 1971, Schmid 1973).
Wartmann et al. (195o), Fajers (1957) und Dawson (1964 und 1965) zeigten durch Tierversuche, daß ein Ikterus kombiniert mit renaler Ischämie das akute Nierenversagen auslöst. Eine reine Cholämie dagegen beeinträchtigte die Nierenfunktion bei diesen Versuchen nicht wesentlich, obwohl sich morphologisch das Bild einer cholämischen Nephrose bot.
In seinen klinischen Untersuchungen stellte Dawson (1965) fünfzehn ikterische Patienten zwölf nicht ikterischen Patienten gegenüber, beide Gruppen wurden etwa gleich schweren Operationen unterzogen. Alle untersuchten Patienten

bekamen einen Abfall der Kreatininclearance, dieser war jedoch bei den cholämischen Patienten signifikant höher. Es zeigte sich eindeutig, daß die ikterischen Patienten ungünstiger auf die Operation reagierten. Dawson (1965) stellte bei dieser Untersuchung, wie bereits bei seiner tierexperimentellen Arbeit (Dawson 1964), eine vermehrte Empfindlichkeit des Nierenparenchyms auf ischämische Schädigungen bei erhöhtem Serumbilirubinspiegel fest.
Mit dieser Theorie könnte man sich auch die bei ikterischen Patienten vermehrt vorkommende Anurie nach chirurgischen Interventionen erklären (Williams et al. 196o, Geissendörfer 1957).
Bei den in der Untersuchung von Weitz (1969) zusammengefaßten Patienten mit Verschlußikterus und sekudärer Nierenfunktionsstörung kamen neben den Fällen mit "kaltem" Verschlußikterus (Cholostase ohne entzündliche Zeichen) häufig Komplikationen wie Cholangitis oder Pankreatitis vor. Es ist somit in einigen Fällen nicht sicher zu trennen, ob die Nierenbeteiligung durch eine im Verlaufe der Erkrankung aufgetretene Sepsis, den reinen Ikterus oder das gemeinsame Auftreten beider hervorgerufen wurde. Gegen den Ikterus als alleinige Ursache spricht der gegenüber dem "kalten" Verschlußikterus (38,1 %) wesentlich höhere Prozentsatz an Nierenfunktionsstörungen, wenn im Verlaufe der Erkrankung entzündliche Komplikationen hinzukamen (55,6 %).
Angesicht dieser divergierenden Meinungen und unter der Berücksichtigung, daß diese verschiedenen Meinungen unterschiedliche Krankheitsbilder mit Cholämie zu erfassen versuchten, haben wir nach einer Erklärung für die Niereninsuffizienz dadurch gesucht, daß wir nur eine einzelne Komponente untersuchten. Hier ging es lediglich um die Frage, ob ein reiner Verschlußikterus die Nierenfunktion beeinträchtigen kann und möglicherweise auf welchem Wege. Wir fanden nun bei unseren Untersuchungen, bei denen lediglich der Ductus choledochus unterbunden wurde, am vierten postoperativen Tag bei den ikterischen Versuchstieren einen

geringen, aber signifikanten Anstieg der harnpflichtigen Substanzen Kreatinin und Harnstoff. Diese Zeichen einer Nierenfunktionseinschränkung fehlte bei den scheinoperierten Kontrolltieren. Beide Gruppen hatten übereinstimmend einen leichten, aber signifikanten Anstieg des Serum-Kaliums. Als Ursache für diese Erhöhung dürfte der operative Eingriff in Betracht zu ziehen sein.

Die Nierengewichte sowie der Wassergehalt der Nieren haben weder bei den scheinoperierten Kontrolltieren noch bei den Ikterus-Tieren gegenüber den unbehandelten Kontrolltieren zugenommen. Auch im Rahmen des Warburg-Versuchs war weder bei den Nierengeweben der Außenzone noch bei denen der Rinde eine Änderung der Sauerstoffatmung der Ikterus-Tiere gegenüber den scheinoperierten Kontrolltieren festzustellen. Allerdings war ein signifikanter Abfall der Sauerstoffatmung bei Rinde- und Außenzonengewebe sowohl der scheinoperierten Kontrolltiere wie auch der Ikterus-Tiere gegenüber den unbehandelten Versuchstieren zu verzeichnen. Es ließ sich aber kein zusätzlicher Abfall als Folge der Cholämie bei den Ikterus-Tieren messen.

Wurde der Sauerstoffverbrauch auf das Feuchtgewicht bezogen, so ergab der Vergleich der Tiere mit Cholämie gegenüber den scheinoperierten Kontrolltieren keinen Unterschied. Berücksichtigt man dagegen die auf das Trockengewicht bezogenen Ergebnisse der Sauerstoffatmung, so findet man geringe Differenzen.

Für die Beurteilung unserer Untersuchungen möchten wir die Ergebnisse der Sauerstoffatmung (auf das Feuchtgewicht bezogen) für wesentlich halten, da sie die direkt gemessenen Werte darstellen. Wir hatten auch keine Änderung im Wassergehalt des Nierengewebes bei Cholämie messen können.

Weiterhin haben wir weder makroskopisch noch mikroskopisch nennenswerte Veränderungen an den Nieren der Ikterus-Tiere und der scheinoperierten Kontrolltiere gesehen. Insbesondere bestanden keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Bei der histologischen Untersuchung fehlten die typischen

Zeichen eines akuten Nierenversagens in Form von weiten Tubuluslichtungen, hypoxischen Vakuolen, Nekrosen, weite Bowmannsche Kapselräume oder Chromoproteidzylinder. (Schubert 1968, Walther et al. 1967, Bohle 1974).
Wenn wir uns auf die früher in diesem Arbeitskreis aufgestellten Parameter für ein akutes Nierenversagen beziehen, so gelten folgende Befunde für charakteristisch:
Ein Anstieg der harnpflichtigen Substanzen, ein signifikant erhöhtes Serum-Kalium als Ausdruck einer renalen Regulationsinsuffizienz. Im Warburg-Versuch verringerte sich die Sauerstoffatmung von Nierengeweben um 25 % und mehr. Das absolute, sowie das auf das Körpergewicht bezogene Nierengewicht zeigte einen deutlichen Anstieg. Der Wassergehalt der Tiernieren stieg an, wie man dies auch beim Menschen im Verlaufe eines akuten Nierenversagens finden kann. Als charakteristische morphologische Zeichen gelten weite Tubuluslichtungen, abgeflachte Tubulusepithelien, hypoxische Vakuolen, erweiterte Bowmannsche Kapselräume, vereinzelte, gelegentlich ausgedehnte Nekrosen sowie Chromoproteidzylinder (Schubert 1968, Walther et al. 1968).
Unsere Untersuchungen über die Auswirkungen einer Hyperbilirubinämie bei Cholostase auf die renale Ausscheidungsfunktion ergaben im Vergleich zu den oben aufgeführten Kriterien als einziges übereinstimmendes Ergebnis einen leichten Anstieg der harnpflichtigen Substanzen im Serum der Ikterus-Tiere im Vergleich zu den scheinoperierten Kontrolltieren. Dies läßt eine Ausscheidungsstörung der Nieren erkennen, ausgelöst durch den operativ erzeugten Ikterus. Dagegen fanden wir bei dem Vergleich der scheinoperierten Kontrolltiere zu den Ikterustieren keinen Abfall der Sauerstoffatmung im Warburg-Versuch, keine Zunahme der Nierengewichte, keine Vermehrung des Wassergehaltes. Auch bei unseren morphologischen Befunden fehlten die typischen Zeichen des akuten Nierenversagens.

Zur Durchführung unserer Versuche mußten wir uns auf einen mittleren Serumbilirubinspiegel von 3,72 mg % beschränken,

da die Kaninchen nach einem postoperativen Anstieg auf diesen Wert für mehrere Tage einen relativ konstanten Serumspiegel zeigten (siehe Abb. 2) und diesen häufig nicht überlebten. Dies ist zwar verglichen mit den Serumbilirubinwerten, die wir bei menschlicher Cholostase finden, nicht sehr hoch, für unsere Versuchstiere bedeutete es aber einen Anstieg des Serumspiegels um das achtzehnfache des Ausgangswertes.

Die von uns untersuchten Tiere mit Cholämie zeigten keine Befunde, die auf ein klassisches, akutes Nierenversagen hinweisen könnten, damit dürfte eine renale Minderdurchblutung als Ursache einer Nierenfunktionsstörung bei Cholostase unwahrscheinlich sein. Auch die Kombinationstheorie erfährt durch unsere Ergebnisse keine Unterstützung. Vielmehr sprechen unsere Befunde eher für eine Exkretionsstörung der Nieren als Folge einer Cholämie. Dies dürfte einem anderen Pathomechanismus unterliegen als das akute Nierenversagen.
Es konnte mit unseren Untersuchungen nicht nachgewiesen werden, in wieweit Bilirubin das Nierenparenchym gegenüber einer Hypoxie und einer Hypotonie sensibler macht, wie es von Wartmann et al. (195o), Fajers (1957), Dawson (1964 und 1965) und Schmid (1973) angenommen wurde.
Auch haben wir uns nicht durch Spezialfixierung und besondere Färbemethoden damit befaßt, wo das Bilirubin in der Niere lokalisiert war. Dies entsprach aber auch nicht unserer Fragestellung. Hier war zu prüfen, ob der Ikterus alleine ein akutes Nierenversagen auslösen kann. Da dies nicht der Fall ist, können diese Versuche auch nicht als Stütze für andere Hypothesen herangezogen werden.

Schon Fahr äußerte 1944, wie nach ihm auch andere Autoren (Büchner 196o, Dittrich 1966, Maroske et al. 197o), die Vermutung, daß Bilirubin selbst am Nierenparenchym toxisch wirkt und den Tubulus in seiner Exkretions- und Sekretionsleistung beeinträchtigt.
Aufgrund der Ergebnisse unserer Tierversuche müssen auch

wir uns auf die Seite der Autoren stellen, die eine nephrotoxische Wirkung des Bilirubins für möglich halten.

Durch unsere Versuche ließ sich nicht feststellen, in welcher Form Serumbilirubinspiegel, wie sie beim Menschen erreicht werden können, die Nierenfunktion beeinträchtigen. Zur Klärung dieser Frage können Experimente an einer Tierspezies beitragen, die Untersuchungen der Nierenfunktion bei höherem Serumbilirubinspiegel tolerieren. Künftige Versuche sollten tierexperimentell, z. B. durch Infusion von gereinigtem Bilirubin zusammen mit einer Choledochusligatur durchgeführt werden, um so schnell hohe Bilirubinwerte zu erzeugen, und um weitere Informationen über die Auswirkung des Bilirubin auf die Exkretionsleistung zu erhalten. Zirkulatorische Störungen, renale Minderdurchblutung und Hypoxie scheiden jedoch zunächst als Ursache einer Niereninsuffizienz beim Verschlußikterus aus.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Um die Frage zu klären, ob die bei Cholämie häufig auftretende Nierenfunktionsstörung Folge eines typischen akuten Nierenversagens ist, oder auf Grund eines anderen pathogenetischen Mechanismus zustande kommt, wurde bei Kaninchen der Ductus choledochus unterbunden und anschließend das Nierengewebe sowie das Serum untersucht.
Bei siebzehn Kaninchen wurde der Ductus choledochus operativ unterbunden, zwölf Tiere dienten als scheinoperierte Kontrollen, diese beiden Gruppen wurden mit nicht vorbehandelten Tieren verglichen. Beide operierten Gruppen kamen am vierten postoperativen Tag zur Untersuchung.

Die laborchemischen Untersuchungen ergaben bei den Ikterus-Tieren am vierten postoperativen Tag einen Anstieg der harnpflichtigen Substanzen im Serum auf leicht, aber signifikant erhöhte Werte.
Dagegen zeigten die scheinoperierten Kontrolltiere bis zum Untersuchungstag keinen Anstieg der harnpflichtigen Substanzen. Das Serumkalium stieg bei beiden Gruppen auf signifikant erhöhte Werte an.

Bei der histologischen Untersuchung des Nierengewebes sahen wir als Normalbefund verschlossene Tubuluslichtungen, große Glomerula und als Ausnahmebefund Vakuolen in zahlreichen Tubuluszellen. Das Lebergewebe zeigte in der Umgebung der Zentralvenen Leberzellnekrosen, Aktivierung der Kupfferschen Sternzellen, bindegewebige Proliferation, Gallezylinder und vereinzelte Vakuolen in den Leberepithelien. Es fanden sich nicht die typischen Zeichen eines akuten, hypoxisch ausgelösten Nierenversagens.

Die Messungen der Sauerstoffatmung von Nierengewebsschnitten im Rahmen des Warburg-Versuchs zeigten weder im Rindengewebe noch im Außenzonengewebe einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Ikterus-Tieren und den

scheinoperierten Kontrolltieren. Gleiche Ergebnisse wurden sowohl für die gemessenen Feuchtgewichtswerte als auch für die Trockengewichtswerte errechnet.

Die Nierengewichte und der Wassergehalt des Nierengewebes stiegen weder bei den Tieren mit Cholämie noch bei den scheinoperierten Kontrolltieren gegenüber den unbehandelten Tieren an.

Die Ergebnisse dieser tierexperimentellen Untersuchungen zeigten zwar eine Exkretionsstörung der Nieren bei Hyperbilirubinämie, aber nicht die typischen Zeichen eines akuten Nierenversagens.
Es muß folglich ein anderer pathogenetischer Mechanismus zur Auslösung einer Nierenfuktionsstörung bei Verschlußhyperbilirubinämie angenommen werden.
Eine direkte Beeinflussung der renalen Exkretionsleistung durch das Bilirubin, im Sinne eines nephrotopischen oder eines nephrotoxischen Effektes wird für möglich gehalten. Dieser ließ sich nicht näher differenzieren, da der Bilirubinanstieg bei Kaninchen nach Verschluß des Ductus choledochus zwar das 18-fache des Normwertes erreicht, mit der Höhe der beim menschlichen Ikterus möglichen Werte aber nicht zu vergleichen ist.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

Augst,I.: Zur Struktur und Funktion der Kaninchenniere nach Infusion von heterologem Hämoglobin. (Tierexperimenteller Beitrag zum akuten Nierenversagen nach Fehlinfusion). Med. Ing. Dissertation, Tübingen 1972

Baltzer,G. und A.Bohle: Über den Wassergehalt der Niere bei akutem Nierenversagen
Frankf. Z. Patho. 73, 463-468 (1964)

Buchborn,E. und H.Edel: Akutes Nierenversagen
S. 942-983 in
Handbuch Innere Medizin, 5.Aufl.,Band VIII/2
Berlin-Heidelberg-New York
Springer Verlag 1968

Büchner,F.: Die Pathologie der Niere
S. 305-349 in
Spezielle Pathologie, 3.Aufl.
München-Berlin
Urban und Schwarzenberg Verlag 1960

Bohle,A.: Pathologische Anatomie des akuten Nierenversagens
Verh. dtsch. Ges. Path. 49, 56-66 (1965)

Bohle,A.: Niere und harnableitende Organe
S. 617-648 in
Lehrbuch der Allg. Pathologie und der Pathologischen Anatomie, 29.Aufl.
ed.: M.Eder u. P.Gedigk
Berlin-Heidelberg-New York
Springer Verlag 1974

Burck,H.C.: Zur Morphogenese des akuten Nierenversagens
S. 630-639 in
Aktuelle Probleme der Nephrologie
ed.: F.Krück
Berlin-Heidelberg-New York
Springer Verlag 1966

Burck.H.C.: Morphologische und funktionelle Ergebnisse bei der akuten renalen Anurie und ihre Bedeutung für eine Therapie mit Hilfe der extracorporalen Dialyse
S. 130-142 in
Aktuelle Probleme der Dialyseverfahren und der Niereninsuffizienz
ed.: P.v.Dittrich, K.F.Kopp
Bindernagel: Friedberg 1968

Burck,H.C.: Die Morphologie der Niere als Ausdruck ihrer Funktionsstörung beim akuten Nierenversagen und nach Ischämie
S. 443-450 in
Die heutige Stellung der Morphologie in der Biologie und Medizin
ed.: L.H.Kettler, K.Lunzenauer
Berlin
Akademie-Verlag 1970

Burck,H.C.: Therapieschaden der Niere durch Transfusionszwischenfall (a)
Verh. dtsch. Ges. Path. 56, 556-570 (1972)

Burck,H.C.: Histologische Technik, 3.Aufl. (b)
Stuttgart
G.Thieme Verlag 1972

Burck,H.C. und I.Augst: Tierexperimenteller Beitrag zum Nierenversagen durch Hämoglobin
S. 304-317 in
Aktuelle Probleme derDialyseverfahren und der Niereninsuffizienz
ed.: P.v.Dittrich, F.Skrabal
Bindernagel: Friedberg 1971

Burck,H.C.and J.Baltzer: Structure and function of renal cortex and medulla after infusion of low molecular dextran.
Abstr. IV. Int. Congr. Nephrology, S.275-292
Stockholm 1969

Burck,H.C.,G.Eichner und T. Sedlaczek: Das akute Nierenversagen nach Hämoglobin-Infusion mit und ohne Erythrozytenstromata am Kaninchen.
Res. exp. Med. 166, 79-94 (1975)

Burck,H.C. und F.Petruch: Struktur und Funktion der geschädigten Außenzone nach Ischämie als Beitrag zum akuten Nierenversagen.
Arch. klin. Med. 212, 313-326 (1966)

Burck,H.C. und F.Petruch: Tierexperimenteller Beitrag zur allgemeinen Pathologie des akuten Nierenversagens. (a)
Arch. klin. Med. 214, 1-19 (1967)

Burck,H.C. und F.Petruch: Natriumabhängige Atmungsveränderungen der Nierenrinde, -außenzone und der Leber in vitro. (b)
Klin. Wschr. 45, 1216-1219 (1967)

Burck,H.C. and F.Petruch: Renal lesions after the intramuscular injection of glycerol in the study of acute renal failure.
S. 217-223 in
Progress in Nephrology
ed.: G.Peters, F.Roch-Ramel
Berlin-Heidelberg-New York
Springer Verlag 1969

Clairmont,P. and H.v.Haberer: Über Anurie nach Gallenoperationen
Mitt. Grenzgeb. Med. Chir. 22, 159-171 (1911)

Clotten,R.: Bilirubin
S. 103-108 in
Klinisches Labor, 11.Aufl.
E.Merck, Darmstadt 1970

Dawson,J.L.: Post-operativ Renal Function in Obstructive Jaundice: Effect of a Manitol Diuresis
Brit. Med. J. 1, 82-86 (1965)

Deutsch,W.: An Improvement of Warburgs method for cutting tissue slices for respiratory experiments.
J. Phys. (London) 87, 56-83 (1936)

Dittrich,P.: Partialfunktion der Niere bei Hepatitis epidemica und Verschlußikterus.
Klin. Wschr. 44, 441-446 (1966)

Drews,M. und E.Ungeheuer: Das sogenannte "Hepatorenale Syndrom"- ein extrarenales Nierenschocksyndrom.

Med. Welt 14, 803-807 (1969)

Eichner,G.: Die Bedeutung des Haptoglobin beim akuten Nierenversagen des Kaninchens nach stromahaltigen oder stromafreien Hämoglobininfusionen.
Med. Ing. Diss. Tübingen 1976

Eigler,J.: Nierenfunktion bei Allgemeinerkrankungen
S. 845-850 in
Klin. Pathophysiologie 2.Aufl.
ed.: W.Siegenthaler
Stuttgart
G.Thieme Verlag 1973

Elsom, A.: Renal Function in Obstructive Jaundice
Arch. Intern. Med. 60, 1028-1033 (1937)

Fahr,T.: Nephrose durch Gallespeicherung (Cholämische Nephrose)
S. 281-285 in
Handbuch spez. Path. Anatomie u.Histologie
Band VI/2
ed.: Lubarsch,O.
Berlin
J.Springer Verlag 1934

Fahr,T.: Über cholämische Nephrose
Zbl. Allg. Path. 82, 321-324 (1944)

Fajers,C.M.: Experimentell studies in Cholemic Nephrosis
Acta Path. microb. scan. 41, 44-55 (1957)

Frerichs,K.: Klinik der Leberkrankheiten, Bd.1 2.Aufl.
Braunschweig 1858- 1861

Fulop,M. and P.Brazeau: The renal excretion of bilirubin in dogs with obstructive jaundice.
J. clin. Invest. 43, 1192-1202 (1964)

Fulop,M.,J.Sandson and P.Brazeau: Dialysability, protein binding and renal excretion of plasma conjugated bilirubin.
J. clin. Invest. 44, 666-680 (1965)

Geissendörfer,R.: Anurie als Komplikation chirurgischer Erkrankungen.
Langenbecks Arch. clin. Chir. 287, 562-565 (1957)

Geigy Documenta: Wissenschaftl. Tabl. 6.Aufl.
ed.: K.Diem
J.R.Geigy AG, Pharmazeut. Abt.
Basel 1960

Jendrassik, L.,P.Grof: Verfahren zur photometrischen Bestimmung von Bilirubin
Biochem. Zschr. 296/297, 71-79 (1938)

Lassen,N.A. and A.C.Thompson: The Pathogenesis of the HRS
Acta. Med. Scand. 160, 165-173 (1958)

Maroske,D.,K.H.Bichler,K.Naber, J.Obrowski und H.U.Schreiber
Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen der Nierenfunktion beim extrahepatischen Verschlußikterus.
Verh. dtsch. Ges. Chir. 327, 479-480 (1970)

Martini,G.A.: Gibt es ein hepatorenales Syndrom?
Dtsch. med. Wschr. 87/2, 2408- 2419 (1962)

Martini,G.A.: Das sogenannte hepatorenale Syndrom
S. 350-368 in
Hdb. Innere Medizin VIII/3
ed.: Schwiegk,H.
Berlin-Heidelberg- New York
Springer Verlag 1968

Martini,G.A. und H.Lange: Ikterus und Niere
S. 295- 302 in
Ikterus, 1.Aufl.
ed.: K.Beck
Stuttgart- New York
Schattauer Verlag 1968

Nonnnenbruch,W.: Das hepatorenale Syndrom
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 51, 341-358 (1939)

Nothnagel, R.: Tubulusschäden bei Verschlußikterus
Dtsch. Arch. Klin. Med. 12, 326-335 (1874)

Papst,K.: Nierenfunktionsstörungen bei Leberer-krankungen
Mat. Med. Nordmark 21, 205-215 (1969)

Popper, H. und F.Schaffner: Die Rolle der Leber im Blut- und Gallenpigmentstoffwechsel.
S. 85-86 in
Die Leber,1.Aufl.
Stuttgart
G.Thieme Verlag 1961

Petruch,F.: Vergleichende Untersuchungen an Nierenrinde und -mark nach Saccharoseapplikation, Ischämie und Vergiftung als Beitrag zur Frage der Zellschwellung bei der sogenannten osmotischen Nephrose.
Med. Ing. Diss. Tübingen 1968

Richardière,M.: Hepatonephrite
Sem. Med. 254, 401-422 (1890)

Sandritter,W.: Niere
S. 141-167 in
Histopathologie, 5.Aufl.
ed.: Sandritter,W.
Stuttgart-New York
Schattauer Verlag 1973

Sandritter,W. und C.Thomas: Niere und ableitende Harnwege
S. 249-284 in
Makropathologie, 3.Aufl.
ed.: Sandritter u. Thomas
Stuttgart-New York
Schattauer Verlag 1975

Schäfer,H.: Ist der Begriff des HRS in der Chirurgie überholt?
Langenbecks Arch. Chir. 327, 1056-1059 (1970)

Schmid,M.: Leber, physiolog. Grundlagen
S. 731-760 in
Klin. Pathophysiologie, 2. Aufl.
ed.: Siegenthaler,W.
Stuttgart
G. Thieme Verlag 1973

Sherlock,S.: Diseases of liver and biliary system.
4. Aufl.
London
Blackwell 1968

Schubert,G.E.: Pathologische Anatomie des akuten Nierenversagens
Erg. Allg. Path. 49, 1-112 (1968)

Steinthal,H.: Über Ikterus gravis und Anurie
Bruns Beiträge zur Klin. Chir. 76, 629-637 (1911)

Wallace,D.K. and E.Owen: An evolution of the mechanism of bilirubin excretion by the human kidney.
J. lab. clin. Med. 64, 741-755 (1964)

Walther, D.,K.H.Göggel, K.Hübner and W.Schöppe: An experimentell Invest. of the hepatorenal Syndrom
S. 103-107
5.Symposium Nephrologie Lausanne 1967

Wartmann,W.B.,A.Rusterholz and J.Tucker: The effect of renal Ischemia on the production of experimentell nephrosis in jaundiced rabbits.
Am. J. Pathol. 26, 235-242 (1950)

Weitz,R.: Nierenfunktionsstörungen bei Lebererkrankungen
Med Ing. Diss. Marburg 1969

Williams,R.D.,D.W.Elliott and R.M. Zollinger: The effect of hypotension in obstructive jaundice.
Arch. Surg. 81, 334-340 (1960)

Zollinger,H.U.: Niere
S. 63-120 in
Pathologische Anatomie Bd. II, 3.Aufl.
Stuttgart
G.Thieme Verlag 1971

Ich bedanke mich bei

Herrn Priv. Doz. Dr. H. C. Burck für die freundliche Überlassung des Themas und die Unterstützung, die er mir bei meiner Dissertation zukommen ließ.

Ferner danke ich Frau Vogler für den Rat und die Hilfe bei den technischen Ausführungen.

L E B E N S L A U F

Am 6. Mai 1950 wurde ich, Jörg-Michael Krapp, als Sohn des Kaufmanns Richard Krapp und seiner Ehefrau Sabine,geb. Böhmig, in Stuttgart geboren.

Seither lebte ich in Hechingen, wo ich 1957 in die Grundschule eintrat. Ab 1961 besuchte ich das Staatliche Gymnasium Hechingen und legte im Mai 1969, nach dreizehn Schuljahren, die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1970 begann ich mein Medizinstudium an der Universität Tübingen, bestand im März 1971 das Vorphysikum, im Oktober 1972 das Physikum und am 16.Jan.1976 das medizinische Staatsexamen.